

mg/kg/dayで雄にリンパ腫発症率の高値が認められたが、統計学的には有意ではないため、疑わしい結果とされた。雌雄ラットに0, 150及び300 mg/kg/dayを週5日で103週間強制経口投与した発がん性試験では、100 mg/kg/dayで雌に単核細胞白血病発症率の高値が認められたが、統計学的には有意ではないため、疑わしい結果とされた。これらの結果から、発がん性については曖昧な証拠があるとされた。

#### 4) 結論と勧告

本物質の健康影響はFWと勧告され、職業曝露量の調査が推奨された。環境影響はLPと勧告された。

### (4) 2-tert-Butoxyethanol (7580-85-0) (日本政府)

#### 1) 曝露状況

本化学物質は主に塗料用溶剤として使われている。職業曝露の主要経路は吸入及び経皮と考えられる。また、本物質を含む製品から、吸入及び経皮経路による消費者曝露の可能性がある。

#### 2) 環境影響

本物質は、ほぼ全てが水圏及び土壌に等しく分布する。本物質は容易に生分解しない (OECD TG 301C) が、水生生物における生物濃縮性は低い (BCF: 3.16)。水生生物に対する急性毒性では、魚類のLC<sub>50</sub>は>100 mg/L (96時間, OECD TG 203), ミジンコのEC<sub>50</sub>は>891 mg/L (48時間, 遊泳阻害: OECD TG 202), 藻類のEC<sub>50</sub>は>866 mg/L (72時間, 生長速度法, OECD TG 201) であった。慢性毒性では、ミジンコのNOECは94.2 mg/L (21日間, 繁殖阻害: OECD TG 211), 藻類のNOECは291 mg/L (72時間, 生長速度法: OECD TG 201) であった。

#### 3) 健康影響

ラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) でのLD<sub>50</sub>は雌雄で2,000 mg/kg以上, 雄マウスに単回経口投与した試験でのLD<sub>50</sub>は1,328 mg/kgと報告されている。

ラットに交配前2週間及び交配期間を含め、雄では計37日間、雌では分娩後哺育4日まで、0, 4, 20及び100 mg/kg/dayを強制経口投与した反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) では、100 mg/kg/dayにおいて雌雄に着色尿が認められ、雌雄の赤血球数、ヘモグロビン濃度及び赤血球色素濃度の低値、赤血球容積、赤血球色素量及び網状赤血球数の高値がみられた。20 mg/kg/dayにおける雌でも赤血球色素量の高値を除く血液学的検査値に同様の変化が認められた。その他、100 mg/kg/dayにおいて雄のヘマトクリット値及び白血球数の低値、雌雄の脾臓重量の高値、雌雄の大腿骨骨髓における赤血球系造血細胞の増加、肝臓におけるクッパー細胞のヘモジデリン沈着、腎臓における尿管上皮細胞のヘモジデリンの沈着、雄の脾臓におけるヘモジデリ

ン沈着、雌の肝臓における髓外造血が認められた。また、雄の100 mg/kg/day, 雌の20 mg/kg/day以上で脾臓における赤血球系髓外造血が認められた。生殖発生に関する影響は認められなかった。これらの結果から、反復投与毒性のNOAELは雄で20 mg/kg/day, 雌で4 mg/kg/day, 生殖発生毒性のNOAELは100 mg/kg/dayとされた。

細菌を用いる復帰突然変異試験及びチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験では陰性であった。

#### 4) 結論と勧告

本物質の健康影響はFWと勧告され、職業曝露量及び消費者曝露量の調査が推奨された。環境影響はLPと勧告された。

### (5) カテゴリー: High Molecular Weight Phthalate Esters (7 chemicals: 119-06-2, 3648-20-2, 53306-54-0, 68515-41-3, 68515-43-5, 68515-47-9, 85507-79-5) (原案作成: ICCA日本及びICCAフランス企業)

本カテゴリーは、炭素数7以上でアルキル炭素骨格を持つ、7種類の高分子量フタル酸エステル (HMWPE), つまり、1,2-benzenedicarboxylic acid, di-2-propylheptyl ester (Di-phC10 PE; 53306-54-0), 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C7-9-branched and linear alkyl esters (Di-C7-9 PE; 68515-41-3), 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C11-branched and linear alkyl esters (Di-C11 PE; 85507-79-5), 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched and linear alkyl esters (Di-C9-11 PE; 68515-43-5), 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C11-alkyl ester (Di-C11 PE; 3648-20-2), 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C11-14-branched alkyl esters, C13 rich (Di-C13 PE; 68515-47-9), 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C13-alkyl ester (Di-C13 PE; 119-06-2) から成る。本カテゴリー物質は、2個の分岐または直鎖アルキルアルコールで1個のbenzenedicarboxylic acidをエステル化することにより生産される。

フタル酸エステル類 (PEs) の特記すべき毒性は生殖発生毒性であり、その毒性は構造に依存し、炭素数4~6の骨格を持つ部分構造と関連している。一方、炭素数7以上の骨格を持つPEsにおいて生殖毒性や発生毒性は認められない。さらに、炭素数5以上の骨格を持つPEsには環境影響はみられない。Di-isononyl phthalate ester (DINP; 68515-48-0及び28553-12-0) と di-isodecyl phthalate ester (DIDP; 68515-49-1及び26761-40-0) は、本カテゴリーの定義に合致するので、データの利用は可能であるが、既にOECD HPV programmeで評価されているので、本カテゴリーには含まれない。

#### 1) 曝露状況

本カテゴリー物質はポリマー産業で添加物として使用

され、ポリ塩化ビニル樹脂に柔軟性を与える。また、潤滑油の添加剤としても使用される。職業曝露の主要経路は経皮及び吸入と考えられる。また、本物質を含む製品から、吸入及び経皮経路による消費者曝露の可能性がある。

### 2) 環境影響

本カテゴリー物質は約98%が土壌に、約2%が底質に分布する。di-phC10 PE, di-C11 PE(3648-20-2), di-C13 PEs(68515-47-9及び119-06-2)の生分解率は13~75%(28日間)であった。分子量の比較的大きいdi-C13 PEsの生分解率は低いが、試験期間を56日に延長した場合、di-C13 PE(68515-47-9)では13%から63%に上昇した。また、本カテゴリー物質の水生物における生物濃縮性は低いとされた。

本カテゴリー物質の水生物に対する急性・慢性毒性は低く、魚類及びミジンコへの毒性は低い。また、藻類でも、本カテゴリー物質の水溶解度(0.017 mg/L以下)を超える濃度設定区(di-phC10 PE: NOEC=25 mg/L, di-C11 PE(3648-20-2): 同2.1 mg/L, di-C13 PE(68515-47-9): 同0.6 mg/L)においてのみ影響がみられた。

### 3) 健康影響

げっ歯類に経口投与されたDINPは、消化管で速やかに代謝されてモノエステルとなり、吸収され、尿中に排泄される。投与直後、主に肝臓と腎臓に分布するが、他の臓器には分布しない。皮膚からの吸収はほとんどないが、一旦吸収されると経口投与と同様の過程をたどる。一方、ヒトや霊長類への経口投与では、低用量での吸収は少なく、高用量でさえ吸収量は限られている。実際、霊長類はフタル酸エステル類をモノエステルに代謝する効率が低いように思われ、高用量では霊長類によるモノエステルの吸収は飽和している。げっ歯類と霊長類の結果の差異はフタル酸エステル類の加水分解速度の差によるものと考えられる。従って、ヒトにおけるHMWPEの吸収はげっ歯類より少ないと考えられる。

あらゆる曝露経路においてHMWPEの急性毒性は低い。本カテゴリー物質は皮膚及び眼に対して刺激性は認められず(di-C13 PE(68515-47-9)のみ結膜への弱い刺激性があった)、皮膚感作性もみられない。

ラットへの反復投与試験では、主に肝臓と腎臓に、そして、より程度は低いが甲状腺に毒性影響が認められた。肝臓への影響はパルミトイル補酵素(PCoA)や肝重量の増加や肝肥大を含むペロキシソーム増殖を示し、ヒトでは発現しない(これらの影響に介在するペロキシソーム増殖因子活性化受容体 $\alpha$ (PPAR $\alpha$ )のレベルはげっ歯類で非常に高く、ヒトでは低い)。腎臓への影響は、用量依存的な $\alpha$ -2u-グロブリン腎症の結果であり、雄ラットに特異的なもので、ヒトでは発現しない。雌ラット

で散発的にみられた腎臓重量増加との関連性は明らかではない。甲状腺への影響は肝臓のペロキシソーム増殖に関連した代償作用と思われる。実験結果は全カテゴリー物質において一貫し、NOAELは肝臓や腎臓への影響から導かれ、その範囲は10~282 mg/kg/dayであった。試験毎に用量の設定が異なるため各物質のNOAELが大きく異なっている。最低値の10 mg/kg/dayはdi-C13 PE(119-06-2)の反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(OECD TG 422)から得られた。この試験では、ラットに交配前2週間及び交配期間を含め、雄では計42日間、雌では分娩後哺育3日まで、0, 10, 50及び250 mg/kg/dayが強制経口投与され、50 mg/kg/day以上の雌、250 mg/kg/dayの雄にペロキシソーム増殖に関連すると思われる肝臓重量の増加、50 mg/kg/day以上の雌雄に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

本カテゴリーにおいて分子量のより小さい物質(di-C7-9 PE)、中程度の物質(di-C9-11 PE)、より大きい物質(di-C13 PE; 119-06-2)の生殖毒性に関する試験が行われ、500 mg/kg/day(di-C7-9 PE及びdi-C9-11 PE)あるいは250 mg/kg/day(di-C13 PE)まで生殖毒性は認められなかった。一過性の体重減少や卵巣、精巣上体重量のわずかな増加がみられたが、これらの影響は軽微であり、生殖毒性には間接的にのみ関与する可能性がある。さらに、より新しい試験においてdi-C7-9 PE及びdi-C9-11 PEは生殖能に影響しないことが示された。DINPとDIDPでも同様に生殖影響はみられない。

ラットを用いてdi-phC10 PE, di-C7-9 PE, di-C9-11 PE及びdi-C13 PE(119-06-2)の発生毒性試験が行われ、最高用量は1,000 mg/kg/day(di-phC10 PE, di-C7-9 PE, di-C9-11 PE)または250 mg/kg/day(di-C13 PE)であった。di-phC10 PEにおいて最高用量で軽微な母体毒性(摂餌量及び体重の減少)がみられ、また、吸収胚数の増加及び生存胎児数の減少がみられた。di-C7-9 PEとdi-C9-11 PEでは母体毒性は最高用量までみられず、また、中用量(500 mg/kg/day)以上で胎児にしばしば観察される腎盂拡張や腰肋がみられた。上述のdi-C13 PEにおける併合試験では250 mg/kg/dayで産児の生存数が減少し、発生毒性のNOAELは50 mg/kg/dayとされたが、これは母動物の哺育不良に起因していた。また、DIDPにおける二世代生殖毒性試験ではF2にのみ生存児数の減少が認められた。これらの児への影響は生物学的に有意とはみなされず、本カテゴリー物質はげっ歯類において生物学的に有意な発生生殖毒性を示さないと結論された。

本カテゴリー物質における*in vitro*の遺伝毒性試験の結果及びDINPとDIDPにおける*in vivo*の小核試験の結果から、本カテゴリー物質は遺伝毒性を示さないと結論された。

本カテゴリー物質の発がん性試験は行われていないが、フタル酸エステル類では高用量でげっ歯類にペルオキシソーム増殖に関連すると思われる肝臓の変化が認められ、DINPの試験でも、主に肝臓や腎臓で変化がみられ、ペルオキシソーム増殖に関連する肝腫瘍（雌雄のラット及び雌雄のマウス）と $\alpha$ -2u-グロブリン腎症（雄ラット）が認められたが、これらの影響はヒトでは発現しない。

#### 4) 結論と勧告

本物質の健康影響及び環境影響はLPと勧告された

#### 3. おわりに

本稿では、SIAM 19で合意された化学物質名及び日本担当物質の初期評価文書について紹介した。SIAMで合意された物質の初期評価文書は出版され、また、インターネットのOECD webサイト (<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>)でも入手が可能である。

#### 参 考 文 献

- 1) Hasegawa, R., Nakadate, M. and Kurokawa, Y.: *J. Toxicol. Sci.*, **24**, app.11-19 (1999).
- 2) Hasegawa, R., Kamata, E., Hirose, A., Kanno S., Hukuma, K., Takatsuki, M., Nakadate, M. and Kurokawa, Y.: *J. Toxicol. Sci.*, **24**, app.85-92 (1999).
- 3) Hasegawa, R., Koizumi, M., Kamata, E., Hirose, A., Kanno S., Takatsuki, M., and Kurokawa, Y.: *J. Toxicol. Sci.*, **25**, app.83-96 (2000).
- 4) Hasegawa, R., Koizumi, M., Hirose, A., Sugawara N., and Kurokawa, Y.: *J. Toxicol. Sci.*, **26**, app.35-41 (2001).
- 5) Takahashi, M., Hirata, M., Matsumoto, M., Hirose, A., Kamata, E., Hasegawa, R. and Ema, M.: *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **122**, 37-42 (2004).
- 6) Takahashi, M., Hirata, M., Matsumoto, M., Hirose, A., Kamata, E., Hasegawa, R. and Ema, M.: *ChemoBio Integr. Manage.*, **1**, 46-55 (2005).
- 7) Takahashi, M., Hirata, M., Matsumoto, M., Hirose, A., Kamata, E., Hasegawa, R. and Ema, M.: *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **123**, 46-52 (2005).
- 8) Takahashi, M., Matsumoto, M., Kawahara, K., Kanno, S., Sugaya, Y., Hirose, A., Kamata, E. and Ema, M.: *ChemoBio Integr. Manage.*, **2**, 147-162 (2006).
- 9) Matsumoto, M., Tanaka, R., Kawahara, K., Sugaya, Y. and Ema, M.: *ChemoBio Integr. Manage.*, **1**, 280-288 (2005).
- 10) Matsumoto, M., Suzuki, M., Kawahara, K., Sugaya, Y. and Ema, M.: *ChemoBio Integr. Manage.*, **1**, 445-453 (2005).
- 11) Matsumoto, M., Takahashi, M., Hirata-Koizumi, M., Hirose, A., Kamata, E., Hasegawa, R. and Ema, M.: *ChemoBio Integr. Manage.*, **2**, 104-134 (2006).
- 12) Matsumoto, M., Kawahara, K., Sugaya, Y. and Ema, M.: *ChemoBio Integr. Manage.*, **2**, 135-146 (2006).

## 生殖発生毒性を指標としたダイオキシンの耐容1日摂取量 (TDI) 算定の考え方について

総合評価研究室 広瀬明彦, 江馬 眞

The recent TDI derivation of the dioxin based on the reproductive and developmental toxicity.

Akihiko Hirose and Makoto Ema

Division of Risk Assessment

### SUMMARY

In 1998, WHO-IPCS re-assessed the TDI of dioxin, which was derived from the body burdens of TCDD exposed to the experimental animals. Then, the international assessment agencies and governmental assessment agencies have conducted the dioxin fs health assessment using the similar method to the WHO-IPCS approach. The key endpoints were reproductive and developmental toxicity caused by *in utero* and lactational exposure. Each assessment agencies used the similar data set of the toxicity studies, however, there are some differences about the TDI derivation method and the selection of adverse endpoints. This report reviewed the recent reproductive and developmental toxicity studies of the dioxins and summarized the health assessment in the international or governmental agencies, and discussed the appropriate TDI derivation.

Key Word: dioxin, tolerable daily intake, reproductive and developmental toxicity

### はじめに

1998年にWHO-IPCSが、ダイオキシンの体内蓄積性を考慮して体内負荷量という概念を用いて、耐容1日摂取量(TDI)の再評価を行った<sup>1)</sup>。我が国でも1999年に、体内負荷量を基にしてTDIの設定を行っている<sup>2)</sup>。これ以前は、発がん性を感受性の高いエンドポイントとしてTDIを設定していたが、この体内負荷量という物差しを用いることにより、胎児期及び授乳暴露による次世代への影響がより感受性の高い毒性指標となることが明らかになった。その結果、これ以降はヨーロッパ各国やJECFAなどの評価機関では、この評価法に従い耐用摂取量評価を算定してきている。本研究では、この評価法の重要なエンドポイントであるダイオキシン類による生殖発生毒性に関して、1998年以降の新しい知見と、各国および国際評価機関でのTDI算定経過をまとめると共に、現時点での適切なTDIのあり方について考察した。

### 体内負荷量とTDI

まず、体内負荷量を用いたTDIの算定法について概略を示す。一般に化学物質の耐用摂取量は、最も感受性の高い毒性的エンドポイントを基に算定される。ヒトを対象とした定量的で信頼性の高い疫学研究などの知見がある場合はそれを用いるが、通常は疫学上の交絡因子を完全に排除することは難しく、動物実験における化学物質の投与用量を基に、ヒトにおける耐用摂取量を算出している。1990年代の前半頃まではダイオキシンに関して最も感受性の高い毒性は、げっ

歯類に対する発がん性であると考えられており、評価機関の多くは、ラットを用いた2年間の長期投与試験における無毒性量(NOEL):1ng/kg/dayを基に、不確実係数(多くは100)を適用して耐容1日摂取量を設定していた。しかし、1998年のWHO-IPCS1)での評価以後は、ダイオキシン類のように脂溶性が高く、排泄が遅い物質は、長い時間をかけて徐々に体内に化学物質が蓄積していくことや、ヒトとラットでは数百倍も排泄速度が異なることから、投与量と蓄積濃度(=体内負荷量)と関係はヒトとラットで著しく異なることになり、投与量をベースにして毒性発現を比較するのは適当ではないと判断された。また、ダイオキシン類による毒性発現は蓄積量である体内負荷量に依存して発現していることが示され、近年は、この体内負荷量を基に定量的な毒性評価を行うようになった。この体内負荷量という物差しを用いることにより、従来の発がん性よりも、胎児期及び授乳期暴露による次世代への影響がより感受性の高い毒性指標となることが明らかになった。この際、摂取量と体内負荷量との換算は、1コンパートメントモデルの定常状態における、以下の近似式で示すことができる。

$$\text{摂取量(ng/kg/day)} = [\text{体内負荷量(ng/kg)} \times \ln(2)] / [\text{半減期(day)} \times \text{吸収率}]$$

また、ヒトや実験動物に関する様々な知見より、ヒトと実

験動物では同じ体内負荷量で毒性が発現すると判断されている。したがって、TDIを求めるには、まず動物実験において最も低い体内負荷量で発現するエンドポイントを選定し、その体内負荷量においてはヒトでも同様の影響が現れると仮定する。その後、上記の式からその体内負荷量に相当するヒトにおける1日摂取量を算出し、この値に対して不確実係数を適用して、TDIを算定するという手順を踏むことになる。

#### ダイオキシン類による生殖発生毒性

1998年以降に公表された2,3,7,8-四塩化ジベンゾパラジオキシン(TCDD)の生殖発生毒性に関する論文の内容について検討した(Table 1)。

SDラットの妊娠15日に200または1000 ng/kgのTCDDを単回強制経口投与したところ<sup>3)</sup>、両TCDD投与群で母体体重が低下し、1000 ng/kg投与群では出生児数の減少がみられたが、雄児の成長にはTCDD投与の影響は観察されなかった。雄児の生後30日において1000 ng/kg投与群で17-ヒドロキシラーゼ活性及び精巣上体重量の低下、生後45日に精巣の $3\beta$ -及び $17\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ、 $5\alpha$ -リダクターゼ活性上昇及び血清中アンドロゲン濃度の低下が認められた。

Holtzmanラットの妊娠15日に250 ng/kgのTCDDを単回強制経口投与した<sup>4)</sup>ときには、TCDD投与の雄児に精巣上体精子数の減少、前立腺重量の低下が観察されたが、肛門生殖突起間距離(AGD)、性成熟、精巣の1日精子産生、精巣重量及び前立腺を除く副生殖器重量にTCDD投与の影響は認められなかった。

Holtzmanラットの妊娠15日に1000 ng/kgのTCDDを単回強制経口投与した<sup>5)</sup>ところ、投与後4日の雌胎児でミューラー管尾部の間充織の肥厚、ミューラー管癒合の阻害、ウラルフ管退行の阻害が観察され、これらが永久的なvaginal thread(膣糸)の原因であることが示唆された。

Long Evansラットの妊娠15日に1000 ng/kgのTCDDを単回強制経口投与し<sup>6)</sup>、雄児の精囊について調べた。雄児体重及び精囊重量には生後32日までTCDD投与群と対照群との間に差はみられなかったが、49日以降ではTCDD投与群において低下が認められた。TCDD投与群では精囊上皮の分岐及び分化を低下させることによって、精囊の発生を傷害することが示唆された。

Syrianハムスターの妊娠11.5日に2000 ng/kgのTCDDを強制経口投与した<sup>7)</sup>ところ、母体の生存率及び体重、児数にTCDD投与の影響はみられなかったが、TCDD投与群のF1児の体重増加抑制、膣開口遅延、膣性周期の変化が認められた。雌F1では陰核の完全分裂が観察されたが、vaginal threadは観察されなかった。雌F1を無処置の雄と交配させたところ、TCDD投与群で妊娠率低下し、妊娠ハムスターの死亡率上昇、分娩生存児数減少、離乳率低下が観察された。これ

らの結果から、妊娠母体に有害な作用を示さない投与量のTCDDが雌児の成長、繁殖機能、生殖器の形態に悪影響を及ぼすことが明らかになった。

雌Wistarラットに25, 60または300 ng/kgのTCDDを交配前2週に皮下投与し、交配前、交配中、妊娠中及び授乳中を通じて、5, 12または60 ng/kgのTCDDを週1回皮下投与した<sup>8)</sup>。300/60 ng/kg投与群で母ラットの妊娠率が低下し、雄児の血清中テストステロン濃度の低下が認められた。全TCDD投与群の雄児で精巣上体の精子数、精巣の1日精子産生及び精子通過率の低下、異常精子割合の上昇、性行動の異常が観察されたが、1日精子産生以外のエンドポイントに明らかな用量-反応関係はみられなかった。最小毒性量は25/5 ng/kg (0.8 ng/kg/dayに相当)であった。

Holtzmanラットの妊娠15日に12.5, 50, 200または800 ng/kgのTCDDを単回強制経口投与したときの児に対する影響の検討が国立環境研究所で行われた。50 ng/kgで生後63及び120日における雄児のAGDが短縮し、12.5 ng/kgで生後120日の腹側前立腺重量が減少した<sup>9)</sup>。生後2, 49または63日に雄児を検査したところ、800 ng/kgでADGの短縮がみられたが、1日精子産生及び精巣上体尾部の精子保有に差は認められなかった<sup>10)</sup>。生後49または120日の検査結果では、200 ng/kg以上で腹部前立腺重量の低下が観察され、50 ng/kg以上で生後120日において雄児のAGDが短縮したが、精巣の重量及び組織病理学的検査、1日精子産生、精巣上体重量、精巣上体尾部の精子保有、血清ホルモンレベルにTCDD投与の影響は認められなかった<sup>11)</sup>。また、生後49日の雄児の腹側前立腺において200 ng/kg以上で $5\alpha$ -reductase type 2 mRNAレベルの上昇、50 ng/kg以上でandrogen receptor mRNAレベルの低下が観察された(11)。生後5日の雄児の胸腺のCYP1A1 mRNA inductionが200 ng/kg以上でみられている(1群3例の実験であり統計処理については不明)が、胸腺の重量及び細胞数には800 ng/kgでもTCDDの影響は観察されなかった<sup>12)</sup>。

Long Evansラットの妊娠15日に800 ng/kgのTCDDを投与したとき、雄児の交尾行動の変化が示されている<sup>13)</sup>。また、妊娠15日のLong Evansラットに100, 300または1000 ng/kgのTCDDを単回強制経口投与し、F4の離乳まで観察したところ、F1において1000 ng/kgで雄児の前立腺重量の低下及びテストステロンレベルの低下、雌児の子宮及び卵巣重量の低下がみられたが、AGD、精子指標、雌性成熟、繁殖指標にはTCDDの影響は認められず、F2以降に生殖に対する影響は観察されなかった<sup>14)</sup>。

妊娠18日に20, 60または180 ng/kgのTCDDを単回強制経口投与したHoltzmanラットの雌児における回転かごでの行動変化が180 ng/kgで認められている<sup>15)</sup>。

Table 1. Summary of the reproductive and developmental effects by TCDD (published after 1988)

Species (Latin)	Exposure method	Dose (ng/kg)	Reproductive and developmental effects in offspring (see effects)
rats (SD)	single gavage on day15 of pregnancy	200, 1000	decreased number of pups delivered and decreased epididymus weight at 140g ng/kg
rats (Holtzman)	single gavage on day15 of pregnancy	250	decreased sperm number and prostate weight (no effects in uterine diameter, AFD, sexual maturation, daily sperm production, weight of other accessory reproductive organs)
rats (Holtzman)	single gavage on day15 of pregnancy	10, 100	altered vaginal development
rats (Long Evans)	single gavage on day15 of pregnancy	1000	decreased seminal vesicle weight, decreased seminal vesicle epithelial branching and differentiation
hamster (Syrian)	single gavage on day11.5 of pregnancy	2000	delayed vaginal opening, altered estrous cycles, death in the program F1 (femoral ossification, decreased number of implants and F2 pups born live)
rats (Wistar)	single s.c. injection at 2 weeks prior to mating (repeated s.c. injection once a week until end of lactation)	25, 60, 300 (5, 12, 60)	decreased daily sperm production at all dose, decreased sperm number, delayed time of the sperm pass through the cauda epididymis, increased abnormal sperm, abnormal sexual behavior (no dose related effects)
rats (Holtzman)	single gavage on day15 of pregnancy	12.5, 50, 200, 1000	decreased AGI more than 50 ng/kg, decreased ventral prostate weight more than 2500 ng/kg (no effects in daily sperm production, epididymus weight, sperm number)
rats (Long Evans)	single gavage on day15 of pregnancy	800	abnormal sexual behavior in male
rats (Long Evans)	single gavage on day15 of pregnancy	100, 100, 1000	decreased prostate, uterus and ovary weights in F1 at 1000 ng/kg (no effects in AFD, sperm count, sexual maturation in F1, no effects in all reproductive endpoints in F2 to F4)
rats (Holtzman)	single gavage on day15 of pregnancy	20, 60, 180	altered up-and-down responding for motor reinforcement at 180 ng/kg

1998年以降の国際機関および各国のダイオキシン評価

1998年WHO-IPCSで行われたダイオキシン類のTDI再評価以後、我が国を始め各国政府及び国際機関でダイオキシン類の健康影響評価と耐容摂取量の勧告状況について以下にまとめた (Table 2)。

1998年のWHO-IPCS専門家会合では、上述したようにTCDDの半減期がヒトとげっ歯類では著しく異なることから、体内負荷量という概念を用いてヒトへの換算を行い、ヒトの体内負荷量から1日摂取量を逆算した後、TDIとして1~4 pg TEQ/kg/dayを勧告した。このとき、算出の基となった最も低い体内負荷量で現れる毒性としては、サルにおける子宮内膜症及び神経行動学的発達への影響とげっ歯類の経胎盤/経母乳暴露による次世代の生殖器官発生異常・免疫抑制であり、最低毒性発現体内負荷量としては28~73 ng/kgと見積もられた。WHO-IPCSではこれらの毒性のうちどれかをTDI算定の根拠とするわけではなく、レンジとして捉え幅のあるTDIを勧告することになった<sup>1)</sup>。

我が国では1999年、厚生省と環境庁の合同専門家会合 (中央環境審議会環境保健部会、生活環境審議会、食品衛生調査会) において、WHO-IPCS<sup>1)</sup>の考え方を基本とし、TCDDによる各種毒性影響を体内負荷量の基準とし、結果として数編の経胎盤/経母乳暴露による次世代の生殖器官発生異常・免疫抑制に関する報告をTDIの算定根拠として選択した。その際、最も低い体内負荷量を示したのはFaqiら<sup>8)</sup>の報告で27 ng/kg、次にOhsakoら<sup>11)</sup>ら (当時は学会発表時のデータを引用した) の43 ng/kgであったが、それらの単報での値を採用するのではなく、実験の信頼と再現性を考慮し、その他の同様の毒性を比較すると、概ね86 ng/kg以上で影響が現れるとすることが妥当であると判断した。また、このときサルの子宮内膜症と神経行動学的発達への影響の実験は、その実験方法に信頼性が担保できないので定量的評価には用いないこととした。その結果、体内負荷量86 ng/kgを

TDI算定の出発点とし、不確実係数10を用いて、TDIを4 pgTEQ/kg/dayとした<sup>2)</sup>。

米国EPAの2000年の再評価ドラフトでは、ダイオキシン類の最適な毒性指標は発がん性にあるとし、動物実験及びヒトの疫学情報から導き出された体内負荷量をもとに発がん性のリスクを計算した。その結果、1 pgTEQ/kg/dayあたりの発がんリスクは1000分の1であるとし、現在のバックグラウンドレベルの暴露におけるリスクは100~1000分の1の間にあると算出した。また、本来なら計算されるであろう耐用摂取量に相当するReference doseについては、ヒトのバックグラウンドレベルを大きく下回ることから算出せず、WHO-IPCSで評価した1~4 pgTEQ/kg/dayというTDIはリスクマネージメントの目的としては妥当であるとしている<sup>16)</sup>。

ECのScientific Committee on Food (SCF)が2000年11月に行ったダイオキシン類評価では、WHO-IPCS<sup>1)</sup>での評価と同様に、体内負荷量の概念を用い、最低体内負荷量のエンドポイントとして、サルにおける子宮内膜症及び神経行動学的発達への影響とげっ歯類の経胎盤/経母乳暴露による次世代の生殖器官発生異常・免疫抑制を取りあげた。このときの体内負荷量は25~60 ng/kg (WHO-IPCS<sup>1)</sup>)と同じデータセットを用いているが、主に体内吸収率を60%と少し低めに設定していることや、単回投与の実験結果を亜慢性試験の実験で得られる結果と比較できるように補正しているため異なった値となっている)と見積り、不確実係数9.6からTDIとしては1~3 pgTEQ/kgと計算した。SCFではこのレンジで与えられたTDIの中から単一の値を採用する科学的根拠に乏しいことから、暫定的なTDIとしては、1 pgTEQ/kgにすべきであるとの結論になった。しかし、ダイオキシン類の長い体内残留性を考慮して、1週間単位の耐容摂取量として7 pgTEQ/kg/week (t-TWI: temporary tolerable weekly intake) を勧告することになった<sup>17)</sup>。しかし、2001年5月には、新たに公表された報告も加え、暫定値の見直しを行った。新たに、Faqiら<sup>8)</sup>とOhsakoら<sup>11)</sup>のデータを追加し、最低毒性発現体内負荷量として40~100 ng/kg、無毒性体内負荷量として20 ng/kgをそれぞれ算出した。無毒体内負荷量からTDIを算出すると、3 pgTEQ/kg/dayとなるが、Faqiら<sup>8)</sup>のWistarラットを用いた方が、感受性が高いと考えられ、40 ng/kgからTDIを算出すると2 pgTEQ/kg/dayとなった。前回の評価ではサルの試験も感受性の高いエンドポイントとして取りあげられていたが、試験の信頼問題が解決できなかったため、今回は考慮しなかった。さらに、最終的には、前回と同様、長い体内消失半減期を考慮し、1週間耐容摂取量として14 pgTEQ/kg/weekを勧告した<sup>18)</sup>。

2001年6月に行われたFAOとWHOの合同食品添加物専門家会議では、EC-SCF<sup>18)</sup>での再評価と同様のデータセットを用いて、評価を行ったが、耐容摂取量としては体内中の長い半減期を理由に、ECの評価より長い耐容1ヶ月許容量

(TMI) を勧告した。算定根拠となる体内負荷量としても SCF の評価と同様に最低毒性発現体内負荷量 (Faqi ら<sup>8)</sup> のデータと無毒性体内負荷量 (Ohsako ら<sup>11)</sup> のデータを基に計算を行ったが、その際の慢性投与に対する補正を行った体内負荷量の計算方法は、Linear fit model (直線回帰モデル) と Power fit model (べき乗回帰モデル) という2つの方法を試みている。それらの結果をもとに SCF と同様の TMI を算出すると 40~100 pg TEQ/kg/month の範囲になり、暫定 TMI としては中間値を取って、70 pgTEQ/kg/month を勧告した<sup>19)</sup>。

英国の UK-Food Standards Agency (FSA) では EC-SCF<sup>18)</sup> 及び JECFA<sup>19)</sup> の考え方を基本的に採用した、最も感受性の高いエンドポイントとして、ラット雄への生殖機能の発生異常 (特に精子形成への影響) を用いているが、体内負荷量の算定は、EC-SCF<sup>18)</sup> や JECFA<sup>19)</sup> とは異なり、最も感受性が高い時期を妊娠 16 日とし、この時期の胎児の体内負荷量と母体の体内負荷量との比を用いて単回投与と反復投与で得られる体内負荷量の値の補正を行った。その結果、Faqi らのデータに基づいて得られた妊娠 16 日の母体の体内負荷量は 33 ng/kg/day と見積もられた。この値から EC-SCF 及び JECFA と同様の不確実係数 (9.6) を用いて TDI として 2 pgTEQ/kg/day を勧告した。EC-SCF<sup>18)</sup> や JECFA<sup>19)</sup> では 1 週間や 1 ヶ月あたりの耐容量として勧告しているが、TDI として表現する方が適切で、わかりやすいとする理由で、TDI での勧告値を採用しているが、仮に短期間で TDI を越える暴露があっても体内負荷量が大きく変動することはなく、長期間に

例えば、SCF<sup>18)</sup> には低い体内負荷量で発現する TCDD の影響として、Holtzman ラットの雄児において 64 ng/kg 以上の投与量で観察された 1 日精子産生低下及び精巣上体精子数の減少<sup>21)</sup>、Long Evans ラットの雄児において 50 ng/kg 以上の投与量で観察された開眼促進及び射精精子数減少<sup>22)</sup>、Wistar ラットの雄児において 25/5 ng/kg 以上の投与量で観察された 1 日精子産生低下及び性行動の変化<sup>8)</sup>、Holtzman ラットの雄児において 50 ng/kg 以上の投与量で観察された AGD 短縮<sup>11)</sup> が記載されている。

Gray ら<sup>22)</sup> の報告した開眼促進は 1 日程度の遅れであり、毒性学的意義は弱いと考えられる。また、射精精子数についてはこの実験結果で有意な減少は最高投与量の 800 ng/kg だけに認められたものであり、前報<sup>23)</sup> の成績と合わせて統計処理すると 50 ng/kg 以上で有意差が認められたと云う結果である。これらの成績を TDI 設定の根拠とすることは不適切と考えられる。

Faqi ら<sup>8)</sup> の報告した雄児の性行動の変化には用量-反応関係は認められない。

Ohsako ら<sup>9,11)</sup> により雄児の AGD 短縮が報告されている。AGD の体重による補正値 (AGD/cube root of body weight) は示されておらず、AGD 短縮の程度は軽度であり、児の生後 63 日<sup>9)</sup> と生後 120 日<sup>11)</sup> に断続的に認められた変化であり、毒性学的な意義は弱いと考えられる。

TCDD の精子細胞、精子に対する影響については多くの報告があるが、TCDD の精子細胞、精子に対する TCDD の影響には報告間で差がみられる。Ohsako ら<sup>9,10,11)</sup> は精子指標及び精巣の病理組織学的所見には 800 ng/kg までの TCDD 投与の影響は認められなかったとしている。米元ら<sup>14)</sup> は 1000 ng/kg の TCDD 投与でも精子検査において TCDD の影響は認められず、同様なプロトコールによる Holtzmann ラット<sup>21,24,25)</sup> 及び Long Evans ラット<sup>22,26)</sup> を用いて行われた実験結果を再現できなかったと述べている。Gray ら<sup>23)</sup> は精巣の精子産生は TCDD の鋭敏な指標ではないと述べており、また、Theobald と Peterson<sup>27)</sup> はラット、ハムスター、マウスの 3 種の動物で観察される唯一の生殖発生毒性のエンドポイントは精巣上体の精子数減少であると述べている。このように、低用量の TCDD の精子指標 (1 日精子産生、精巣上体精子数) に対する影響については実験間で整合性のある結果は得られていない。

一方、JECFA<sup>19)</sup> の評価でも Faqi ら<sup>8)</sup> や Ohsako ら<sup>11)</sup> の両報告を用いて様々な体内負荷量の計算を試みているが、結局、どちらか単一の報告を基にするのではなく、両報告から得られた体内負荷量のレンジの中央値を TDI 算定の出発点としたことから、この両報告に対する毒性学的意義付けは必ずしも確定していないと考えられる。また、Rier ら<sup>28)</sup> および Scantz & Bowman<sup>29)</sup> のアカゲザルにたいする影響も、1999 年以後、未だにその実験の信頼性に関する問題は依然解決されていなく、EC、JECFA、UK における耐容摂取量

Table 2. Summary of tolerable intake derivations for TCDD in the assessment agencies

Assessment agency	Endpoint in offspring	Body burden (ng/kg)	Equivalent human intake	Uncertainty factor	Tolerable intake
WHO-IPCS	decreased sperm count (rats),	28-73	14 pg/kg/day	10	1.4 pg/kg/day
	lesser spermatid (rats),		22 pg/kg/day		
	increased genital malformations in female (rats),		37 pg/kg/day		
intervertebral disc ossification (monkey)	21 pg/kg/day				
Japan	decreased sperm count (rats), increased genital malformations (rats), lesser spermatid (rats)	86-43	4 pg/kg/day	10	4 mg/kg/day
	decreased sperm production (rats)	48	20 pg/kg/day	9.6	1.9 mg/kg/day (17 pg/kg/day)
JECFA	decreased sperm production (rats),	21 or 42	433 or 630 pg/kg/month	9.6	2.3 mg/kg/month
	decreased implantation (distress in male) (rats)	16 or 22	237 or 330 pg/kg/month	3.2	144-183 pg/kg/month
UK-FSA	decreased sperm production in rats	33	17 pg/kg/day	9.6	1.8 mg/kg/day

わたった平均値が TDI を下回れば有害影響が現れることはないであろうということが付け加えられている<sup>20)</sup>。

#### まとめ

最近の EC、JECFA、UK のダイオキシン類評価では使用されているデータセットは、1999 年に我が国で行われた再評価で用いられたものとほぼ同じであるが、Faqi ら<sup>8)</sup> の 1 日精子産生低下や Ohsako ら<sup>11)</sup> の雄児の AGD 短縮の報告が最も感受性の高いエンドポイントであるとして体内負荷量を計算し、TDI 算定のための出発点として使用している。た

算定のための定量的評価にも実質的には使用されていない。

以上のことから、TDI算定の出発点となる最低の毒性発現体内負荷量の算定のために Faqi ら<sup>8)</sup> や Ohsako ら<sup>11)</sup> の両報告結果を用いる積極的な理由は現在のところなく、1999年の我が国のTDI再評価に用いた Gray ら<sup>22,26)</sup> および Gehrs ら<sup>30)</sup> の報告で母動物に TCDD を投与した場合に児動物に見られる開眼促進、精巢上体精子数の減少、雌性生殖器形態異常、遅延型過敏症の抑制最低の毒性発現体内負荷量：86ng/kg を出発点として TDI を算定することは現在でも妥当であると考えられる。

#### 参考文献

- 1) WHO-IPCS(1998)WHO European Centre for Environment and Health International Programme on Chemical Safety FEEXECUTIVE SUMMARY Assessment of the health risk of dioxins: re-evaluation of the Tolerable Daily Intake (TDI) WHO Consultation, May 25-29 1998, Geneva, Switzerland (1998)
- 2) 日本(1999)ダイオキシンの耐容1日摂取量(TDI)について、中央環境審議会環境保健部会、生活環境審議会、食品衛生調査会、平成11年6月
- 3) Cooke, G.M., Price, C.A., Oko, R.J. (1998) Effects of *in utero* and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on serum androgens and steroidogenic enzyme activities in the male rat reproductive tract. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, 67, 347-354
- 4) Loeffler, I.K., Peterson, R.E. (1999) Interactive effects of TCDD and p,p' f-DDE on male reproductive tract development in utero and lactationally exposed rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 154, 28-39
- 5) Dienhart, M.K., Sommer, R.J., Peterson, R.E., Hirshfield, A.N., Silbeirgeld, E.K. (2000) Gestational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin induces developmental defects in the rat vagina. *Toxicol. Sci.*, 56, 141-149
- 6) Hamm, J.T., Sparrow, B.R., Wolf, D., Birnbaum, L.S. (2000) In utero and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters postnatal development of seminal vesicle epithelium. *Toxicol. Sci.*, 54, 424-430
- 7) Wolf, C.J., Ostby, J.S., Gray, L.E. (1999) Gestational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) severely alters reproductive function of female hamster offspring. *Toxicol. Sci.*, 51, 259-264
- 8) Faqi, A.S., Dalsenter, P.R., Marker, H.J., Chahoud, I. (1998) Reproductive toxicity and tissue concentrations of low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in male offspring rats exposed throughout pregnancy and lactation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 150, 383-392
- 9) Ohsako, S., Miyabara, Y., Sakaue, M., Kurosawa, S., Nishimura, N., Aoki, Y., Tohyama, C., Sone, H., Ishizuka, M., Jana, N.R., Sarkar, S., Yonemoto, J. (1999a) Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on the development of male reproductive organs in the rats. *Organohalogen Compounds*, 42, 19-21
- 10) Ohsako, S., Nishimura, N., Miyabara, Y., Ishizuka, M., Aoki, Y., Tohyama, C., Sone, H., Yonemoto, J. (1999b) Changes in the reproductive organs of the male rats exposed maternally to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Toxicol. Sci.*, 48 (1-S), 148
- 11) Ohsako, S., Miyabara, Y., Nishimura, N., Kurosawa, S., Sakaue, M., Ishimura, R., Sato, M., Takeda, K., Aoki, Y., Sone, H., Tohyama, C., Yonemoto, J. (2001) Maternal exposure to a low dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) suppressed the development of reproductive organs of male rats: dose-dependent increase of mRNA levels of 5 $\alpha$ -reductase type 2 in contrast to decrease of androgen receptor in the pubertal ventral prostate. *Toxicol. Sci.*, 60, 132-143
- 12) Nohara, K., Fujimaki, H., Tsukumo, S., Ushio, H., Miyabara, Y., Kijima, M., Tohyama, C., Yonemoto, J. (2000) The effects of perinatal exposure to low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on immune organs in rats. *Toxicology*, 154, 123-133
- 13) 掛山正心, 遠山千春, 曾根秀子 (2000) 雄ラットの性行動に対する2,3,7,8-四塩化ダイオキシンの経胎盤及び経母乳曝露による影響, 第3回環境ホルモン学会研究発表会要旨集, p. 225
- 14) 米元純三, 遠山千春, 尾根田暁, 永田良一 (2001) 妊娠期2,3,7,8-TCDD投与ラットの多世代影響, 第4回環境ホルモン学会研究発表会要旨集, p. 347
- 15) Markowski, V.P., Zareba, G., Stern, S., Cox, C., Weiss, B. (2001) Altered operant responding for motor reinforcement and the determination of benchmark doses following perinatal exposure to low-level of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Environ. Health Perspect.*, 109, 621-627
- 16) US Environmental Protect Agency (EPA) (2000) Dioxin reassessment (draft documents on "Exposure and human health reassessment of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds". September 2000
- 17) EC Scientific Committee (SCF) (2000) Opinion of the SCF on the risk assessment of dioxin and dioxin-like PCBs in food. SCF/CS/CNTM/DIOXIN/8 Final, 23 November, 2000.
- 18) EC Scientific Committee (SCF) (2001) Opinion of the SCF on the risk assessment of dioxin and dioxin-like PCBs in food ?update based on new scientific information available since the adoption of the SCF opinion of 22nd November 2000-. SCF/CS/CNTM/DIOXIN/20 Final, 30 May 2001.
- 19) JECFA (2001) Summary of the fifty-seventh meeting of the



- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Rome, 5-14 June 2001.
- 20) UK Food Standards Agency (2001) Statements on the tolerable daily intake for dioxins and dioxin-like polychlorinated biphenyls. Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment. October 2001, COT/2001/7.
- 21) Mably, T.A., Bjerke, D.L., Moore, R.W., Gendron-Fitzpatrick, A., Peterson, R.E. (1992c) In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin 3. Effects on spermatogenesis and reproductive capability. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 114, 118-126
- 22) Gray, L.E., Ostby, J.S., Kelce, E.R. (1997a) A dose-response analysis of the reproductive effects of a single gestational dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in male Long Evans hooded rat offspring. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 146, 11-20
- 23) Gray, L.E., Kelce, W.R., Monosson, E., Ostby, J.S., Birnbaum, L.S. (1995) Exposure to TCDD during development permanently alters reproductive function in male Long Evans rats and hamsters: reduced ejaculated and epididymal sperm numbers and sex accessory glands weights in offspring with normal androgenic status. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 131, 108-118
- 24) Mably, T.A., Moore, R.W., Goy, R.W., Peterson, R.E. (1992b) In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin 2. Effects on sexual behavior and the regulation of luteinizing hormone secretion in adulthood. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 114, 108-117
- 25) Mably, T.A., Moore, R.W., Peterson, R.E. (1992a) In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin 1. Effects on androgenic status. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 114, 97-107
- 26) Gray, L.E., Wolf, C., Mann, P., Ostby, J.S. (1997b) In utero exposure to low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters reproductive development of female Long Evans hooded rat offspring. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 146, 237-244
- 27) Theobald, H.M., Peterson, R.E. (1997) In utero and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: effects on development of the male and female reproductive system of the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 145, 124-135
- 28) Rier, S. E., Martin, D. C., Bowman, R. E., Dmowski, W. P., Becker, J. L. (1993) Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 21, 433-441
- 29) Schantz, S. L., Bowman, R. E. (1989) Learning in monkeys exposed perinatally to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Neurotoxicol. Teratol.*, 11, 13-19
- 30) Gehrs, B.C., Riddle, M.M., Williams, W.C., Smialowicz, R.J. (1997) Alterations in the developing immune system of the F344 rat after perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. II. Effects on the pup and adult. *Toxicology*, 122, 229-24

【特集】

## OECD 高生産量化学物質点検プログラム：第 21 回初期評価会議概要

### OECD High Production Volume Chemicals Programme: Summary of 21st SIDS Initial Assessment Meeting

松本真理子<sup>1</sup>、川原和三<sup>2</sup>、菅谷芳雄<sup>3</sup>、江馬 眞<sup>1</sup>

1：国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター総合評価研究室

2：（財）化学物質評価研究機構

3：（独）国立環境研究所化学物質環境リスク研究センター

Mariko Matsumoto<sup>1</sup>, Kazumi Kawahara<sup>2</sup>, Yoshio Sugaya<sup>3</sup>, Makoto Ema<sup>1</sup>

1. Division of Risk Assessment, Biological Safety Research Center,  
National Institute of Health Sciences

2. Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan

3. Research Center for Environmental Risk, National Institute for Environmental Studies

要旨：第 21 回の OECD 高生産量化学物質初期評価会議は、2005 年 10 月 18 日-21 日にワシントン DC で開催された。この会議では再審議物質 1 物質を含む計 41 物質の初期評価文書について審議され、36 物質の初期評価結果および評価結果に基づく措置に関する勧告が合意された。日本政府は 2 物質、Morpholine, 4-ethyl (CAS: 100-74-3)、2-Propen-1-ol (CAS: 107-18-6) の初期評価文書を提出し、何れも合意された。本稿では、第 21 回初期評価会議の討議内容の概要を報告する。

キーワード：経済協力開発機構、高生産量化学物質、初期評価会議

**Abstract** : The 21st SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Meeting was held in Washington DC on 18th-21st October 2005. The initial assessment documents of 41 substances were submitted, and 36 were agreed at the meeting. The Japanese Government submitted the initial assessment documents of two substances, morpholine, 4-ethyl (CAS: 100-74-3) and 2-propen-1-ol (CAS: 107-18-6), and both documents were also agreed at the meeting. This paper reports the summary record of the 21st SIDS Initial Assessment Meeting.

**Keywords**: OECD, HPV, SIDS Initial Assessment Meeting

## はじめに

経済協力開発機構 (OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development) では、高生産量化学物質 (少なくとも加盟国の 1ヶ国において年間 1,000 トンを超えて生産されている化学物質、HPV: High Production Volume Chemical) に対し加盟各国の分担により、安全性情報を収集・評価する HPV 点検プログラムを行っている。このプログラムは、1990 年の理事会決定に基づき、化学物質による有害な作用からヒトおよび環境を保護するとともに、各国の化学物質規制の体制整備・国際協調の場を提供する環境保健安全プログラムの一環として行なわれている。加盟各国は企業と協力しつつ、それぞれ担当する化学物質の安全性初期評価に必要なスクリーニング情報データセット (SIDS: Screening Information Data Set) の項目の情報収集や試験を行い、初期評価プロファイル (SIAP: SIDS Initial Assessment Profile)、初期評価レポート (SIAR: SIDS Initial Assessment Report) および網羅的資料集 (Dossier: SIDS Dossier) の 3 文書の初期評価文書を作成し、初期評価会議 (SIAM: SIDS Initial Assessment Meeting) で審議している。1993 年の第 1 回 SIAM から 2000 年 3 月の第 10 回 SIAM までは、加盟国政府が提案国となり審議を行ってきたが、1998 年秋に国際化学工業協会協議会 (ICCA: International Council of Chemical Association) が HPV 点検プログラムへの参加を表明し、第 11 回 SIAM (2001 年) から ICCA イニシアティブとして評価文書の作成に協力している。

HPV 点検プログラムを含む OECD の化学物質対策については、長谷川他 (1999a) が報告している。また、日本政府が担当し結論および勧告が合意された化学物質の初期評価文書についても長谷川他 (1999b、2000、2001) および高橋他 (2004、2005a、2005b、2006a 印刷中、2006b、2006c 投稿中) が報告している。

第 21 回 SIAM は、米国 EPA (Environmental Protection Agency) がホストとなり、2005 年 10 月 18 日・21 日にワシントン DC で開催された。加盟国、欧州委員会、環境 NGO (Environmental Nongovernmental Organization) および産業界から約 90 名の代表が参加し、再審議 1 物質を含む計 41 物質の初期評価文書について審議を行った。本稿では第 21 回 SIAM での討議内容として、第 20 回 SIAM 以降の HPV 点検プログラムの進捗状況、初期評価文書の審議結果および本プログラムの全般的な懸案事項に関する検討結果について報告する。なお、本稿は第 21 回 SIAM の会議報告書 (OECD 2005a) を参照して作成した。

## 1. 第 20 回 SIAM 以降の HPV 点検プログラム進捗状況

### (1) 初期評価文書の公開状況

SIAM で合意され、化学物質の安全性について全般的な方針を決定する OECD の化学品委員会および化学品・農薬・バイオテクノロジー作業部会合同会合 (Joint Meeting) で承認された初期評価文書は、OECD が HPV データベース (OECD 2005b) を通じて SIAP を公開し、国連環境計画 (UNEP: United Nations Environment Programme) がウェブサイトおよび印刷物で公式発表する (UNEP 2005)。第 20 回 SIAM (2005 年 4 月) で合意された 43 物質すべての初期評価文書は、HPV データベースで SIAP が公開された。また、2005 年 4 月以降に UNEP が 79 物質の初期評価文書を公式発表し、累積発表物質数が 265 になった。OECD 事務局は 2005 年末までに更に 30 物質の初期評価文書を UNEP に送る予定である。初期評価文書のうち Dossier は欧州化学品局 (ECB: European Chemical Bureau) より提供された既存化学物質デ

データベース (IUCLID: International Unified Chemical Information Database) を使用して作成しているが、OECD のウェブサイトで、Dossier および IUCLID 本来の出力形式であるエクスポートファイルが順次公開されており、約 110 のファイルが入手可能となった (OECD 2005c)。

SIAM における環境影響とヒト健康影響についての勧告は、FW (The substance is a candidate for further work) または LP (The substance is currently of low priority for further work) として示されている。FW は「今後も追加の調査研究作業が必要である」、LP は「現状の使用状況においては追加作業の必要はない」ことを示す。何れの勧告の場合もその根拠と共に解釈することが望まれており、評価内容と合わせて参照する必要がある。

## (2) HPV 点検プログラムのマニュアル修正

HPV 点検プログラムのマニュアルの修正は、SIAM での審議結果を反映した OECD 事務局作成の修正草案に対する SIAM の合意および既存化学物質タスクフォース (既存化学物質についての方針決定機関) の承認を得て行われる。カテゴリー評価についてのマニュアル改定は、2004 年 1 月に行われたカテゴリー評価のワークショップの結論を基に、第 19 回 SIAM (2004 年 10 月) および第 20 回 SIAM (2005 年 4 月) で審議され合意された (松本他 2005ab)。OECD 事務局は、既存化学物質タスクフォースの承認を得たマニュアルの改訂版を 2005 年 5 月にウェブサイトで公式に発表した (OECD 2005d)。

## 2. 第 21 回 SIAM での審議状況

### (1) 初期評価文書の審議結果

第 21 回 SIAM では、41 物質の初期評価文書が審議され、36 物質の初期評価結果および評価結果に基づく措置に関する勧告が合意された (文末の付表 1 参照)。

初期評価文書の審議は、スポンサー国が初期評価文書の原案をオンラインの会議用掲示板 (CDG: Committee Discussion Group) に掲載し、CDG 上で討議 (コメントの提出、コメントへの返答、コメントに応じた SIAP の修正) および SIAM での対面会議で行われている。第 21 回 SIAM での初期評価文書の審議は、CDG での討議を基に修正した SIAP を中心に行われた。日本政府は新規審議として 2 物質、Morpholine, 4-ethyl (CAS: 100-74-3) および 2-Propen-1-ol (CAS: 107-18-6) の初期評価文書を提出し合意が得られた。なお、2-Propen-1-ol は ICCA が初期評価文書の原案を作成した。

ドイツ:eu (欧州連合でのリスク評価文書を基にしたことを意味する) が担当した、Benzene (CAS: 71-43-2) の初期評価文書は、第 11 回 SIAM (2001 年 1 月) で審議され、初期評価結果および評価結果に基づく措置に関する勧告が合意されていた。しかしながら、第 11 回 SIAM 後の Joint Meeting は、欧州連合内での評価が終了するのを待つべきと結論し、SIAM の合意結果に承認が得られなかった。今回の会議において、欧州連合内での評価が終了した初期評価文書が改めて合意された。

米国/ICCA が作成した物質カテゴリー: C9 Aromatic Hydrocarbon Solvents (CAS: 95-63-6, 108-67-8, 25550-14-5, 64742-95-6) の初期評価文書は、生分解性についての評価に合意が得られなかった。スポンサー国は、物質カテゴリーを構成する個々の化学物質の生分解性が異なる点について説明を加え、物質カテゴリーとしての生分解性を再評価することとなった。この件は修正した SIAP を基に CDG 上で審議されることになった。

スロバキア・ベルギー/ICCA が作成した Carbon black (CAS: 1333-86-4) の初期評価文書は、

ヒト健康影響の評価に合意が得られなかった。第 21 回 SIAM はディーゼル排ガスの変異原性とがん原性の情報は、評価対象物質と関係がないので初期評価文書から削除し、産業界で生産されている Carbon black の影響のみを評価するよう要求した。スポンサー国は産業界と協力し SIAP および SIAR を修正することになった。修正された初期評価文書については CDG 上で審議されることになった。

韓国/ICCA が提出した Strontium carbonate (CAS: 1633-05-2) の初期評価文書は、*in vitro* で変異原性についての試験情報および *in vivo* で生殖発生毒性についての試験情報が不足していたため、SIDS 項目を満たしていなかった。スポンサー国は変異原性と生殖発生毒性の情報を入手し、初期評価文書を将来の SIAM に再提出することになった。

韓国が担当した Copper monochloride (CAS: 7758-89-6) についての初期評価文書は、発生毒性について予備的な結論にのみ合意が得られた。スポンサー国は試験を行った研究所の背景データが入手可能か否かを確認し、もし入手可能であればその背景データを基に発生毒性の結論について再評価することになった。この件は修正した SIAP を基に CDG 上で審議されることになった。

フランス:eu が担当した Phenol, nonyl-, phosphite (CAS: 26523-78-4) の初期評価文書は、環境影響に関する評価のみ予備的に審議された。スポンサー国は将来の SIAM にヒト健康影響を含めた初期評価文書を提出する予定である。

## (2) HPV 点検プログラムにおける全般的な議題

### 1) HPV 点検プログラムにおける国際簡潔評価文書 (CICAD: Concise International Chemical Assessment Document) の共用について

国際化学物質安全性計画 (IPCS: International Programme on Chemical Safety) の CICAD プログラムは、1992 年の「地球サミット」後の化学物質安全政府間会議 (IFCS: Intergovernmental Forum on Chemical Safety) の要請を受けて、「化学物質による人の健康と環境へのリスクの評価を国際協力により推進する」ことを目的として始まった。CICAD は、ナショナルレビューをベースにした簡潔で国際的に有用なリスク評価書であり、外部による批判的検討により信頼性と効率を保証している。また、国際的ハーモニゼーションを視野に最新のリスク評価の考え方を積極的に適用している。OECD の HPV 点検プログラムが HPV の初期的なハザード評価を行い追加作業の必要性の有無を勧告するのに対し、CICAD プログラムでは無機物や自然界に存在する物質を含む化学物質を、その生産量に関わらずリスク評価の対象とし、ある地域における暴露測定値や予測される曝露のあり方を元にリスク解析し、可能な限り曝露の推定とリスクの解析の実例を提示している。1998 年に CICAD 1 が出版されてから 2006 年 3 月現在までに 67 文書が出版されたが、文末の付表 2 に示した通り OECD の HPV 点検プログラムと IPCS の CICAD プログラムでは評価対象物質が重複している。

BIAC (Business and Industry Advisory Committee) は第 32 回 Joint Meeting (2001 年 6 月) において、OECD と IPCS の作業が重複しないように化学物質適正管理のための機関間プログラム (IOMC: Inter-Organization Program for the Sound Management of Chemicals) が調整すべきであるとコメントした。IOMC の調整グループ会議が 2002 年 2 月に行われ、重複を最小限にするための大まかな規則 (Rules of Thumb) が設けられた (IPCS, 2006)。一方、IPCS のリスク評価運営グループ会議は、両プログラムにおける情報共有について継続的に審議しており、今後出版される Resorcinol (CAS: 108-46-3) や Pyridine (CAS: 110-86-1) などの CICAD を SIAR として使用できないか、また、HPV 点検プログラムで更なる曝露評価やリスク評価が必要と勧告された場合に CICAD が適用できないかなどの可能性が示唆されている (IPCS 2002、

2003、2004)。

HPV点検プログラムとCICADプログラムによる作業重複を防ぐための最初の試みとして、IPCSはResorcinolのCICADを第21回SIAMで審議することをOECDに依頼した。OECDおよびIPCSは、次の3点を目的としResorcinolのCICADをHPV点検プログラムのSIARとして試験的に使用することを決めた。

- ・ OECDのHPV点検プログラムおよびIPCSのCICADプログラムでResorcinolの協同評価を完了させること。これは、OECDのSIDS項目がCICADで満たされている点、OECD加盟各国がCICADの結論および勧告に合意している点、リスク情報が含まれるCICADにIPCSが合意しているという点で目的が果たされたといえる。
- ・ IPCSのCICADで主要研究要旨 (RSS: Robust Study Summary) の形式をHPVプログラムとの共通フォーマットとして使用してみる。
- ・ OECDとIPCSにおける情報共有の可能性を模索すること。

第21回SIAMは、IPCSの環境保健クライテリア (EHC: Environmental Health Criteria) およびCICADの対象物質をHPV点検プログラムで評価したい場合、作業内容の重複を避けるためにスポンサー国はOECD事務局にその理由を提示する必要があることを再確認するとともに、次の4点を条件にCICADをSIARとして評価することに合意した。

- ・ CICADがSIDS項目を満たしていない場合は、OECDのHPV点検プログラムで必要な情報収集や試験を行う。
- ・ RSSを含んだDossierを作成し、OECDのHPV点検プログラムとの整合を図る。
- ・ 試験情報の要約と勧告を含んだSIAPを作成し、OECDのHPV点検プログラムとの整合を図る。
- ・ スポンサー国がCICADの結論に合意できない場合は、異なる評価をSIARとしてSIAMに提出することが可能である。

HPV点検プログラムにおいてResorcinolはICCAイニシアティブの対象物質であり、BIACがDossierおよびSIAPの原案を作成することになった。スポンサー国である日本は、DossierとSIAPの原案を受け取り次第ピアレビューを行い、将来のSIAMに提出する予定である。OECD事務局はCICAD使用の一般的な手続きについて、HPV点検プログラムのマニュアル草案を作成することとなった。

## 2) 暴露情報の報告と使用について

暴露情報に関する HPV 点検プログラムのマニュアルについては、第 18 回 SIAM (2004 年 4 月) より討議されてきたが、第 20 回 SIAM の合意および既存化学物質タスクフォースの承認が得られ、次の 3 項目をマニュアルに掲載することになった(松本他 2005b)。

- ・ 現在の HPV 点検プログラムのマニュアルで定められた SIDS 項目で要求される暴露情報の範囲を具体的に規定する。
- ・ 有効な暴露情報の範囲・限界を個々の評価物質の SIAR と SIAP で明瞭にする。
- ・ SIAM の勧告は常に暴露情報などの根拠と共に解釈されるものとし、勧告のみを用いて安全性評価を判断させないよう規定する。

第 20 回 SIAM での討議を基に修正したマニュアルの草案に対し、環境 NGO および米国が僅かな字句の修正案を CDG 上に提出した。第 21 回 SIAM で環境 NGO および米国のコメントが合意され、OECD 事務局がこのコメントを反映した修正文書を既存化学物質のタスクフォースに提出することとなった。

### 3) 暴露評価における FW の勧告の履行について

OECD 事務局は、FW と勧告された物質について SIAM 後に勧告された暴露評価やリスク評価を行う場合の作業手順を明瞭化させるため、HPV 点検プログラムのマニュアルのチャプター 0 (HPV 点検プログラムにおける OECD の任務を示す章) およびチャプター 6 (SIAM 後の作業内容を示す章) の修正案を提示した。現在の HPV 点検プログラムのマニュアルでは、「SIAM 後の対応を行う国は OECD に報告すること」とされているが、今回の修正はその手順をより具体的に記述するためのものである。第 21 回 SIAM では、米国が CDG に提出した僅かな字句の修正案をはじめ、表現の修正を中心に討議された。OECD 事務局は今回の会議で合意されたマニュアル修正草案を既存化学物質のタスクフォースに提出することとなった。

### 4) 物質カテゴリー評価の記載方法について

第20回SIAMは、物質カテゴリー評価を行う際には、SIARの類似性の根拠を示す項 (Analogue justification) にカテゴリーの根拠を記載することを決めた (松本他 2005b)。第20回SIAMの討議に基づいて修正したマニュアルの草案に対し、米国が僅かな字句の修正案をCDGに提出した。第21回SIAMはマニュアル修正案の方針に合意したものの、物質カテゴリーについてのマニュアル改定のためには更なる経験、特に現在OECD事務局が開発中のIT (Information Technology) システム (HPVデータベース) の使用経験が必要であるとし、既存化学物質タスクフォースに提出することを見送ることに合意した。現在使用されているHPVデータベースは2002年に構築されたもので、カテゴリー名での検索ができない、各物質のページからカテゴリー一覧へのジャンプ機能がないなど、カテゴリー物質の検索機能が十分でない。そこで、近年増加傾向にあるカテゴリー評価に対応すべく、HPVデータベースが更新されることになった。OECD事務局は、既存化学物質タスクフォースに第21回SIAMの意見を報告することとなった。

### 5) IBT (Industrial Bio-test) 研究所によるデータの取り扱いについて

1976年に発覚した試験受託機関のIBT研究所による実験データ捏造事件を背景に、IBT研究所の報告書の信頼性をどう判断すべきか、という問題が第18回SIAMで提起され、第20回SIAMでは英国の提案を基に詳細な規定が定められた (松本他 2005b)。今回の会議では、米国のコメントを反映し規定がより明瞭化された。第21回SIAMで米国の修正案が合意され、OECD事務局が修正した文書を既存化学物質のタスクフォースに提出することとなった。

### 6) (定量的) 構造活性相関 ((Q)SAR: (Quantitative) Structure-Activity Relationships) アプリケーションツールの試験的な使用について

OECDにおける(Q)SARモデル使用の可能性については、第34回Joint Meeting (2002年11月)より審議され、第37回Joint Meeting (2004年11月)では、(Q)SARの検証のあり方を定めたOECD原則 (OECD Principles: OECD Principles for the Validation, for Regulatory Purposes, of (Q)SAR) が合意された。

第21回SIAMにおいては、HPVプログラムで使用する(Q)SARのエンドポイントの候補が報告された。環境影響については動物福祉の観点から魚類の急性毒性が、ヒト健康影響については(Q)SARモデルの開発が進んでいる変異原性とがん原性のうち、SIDS項目である変異原性が選択された。OECD事務局が報告した(Q)SARの試験的使用プロジェクトのスキームは次の通りである。

(選択した(Q)SARモデルでの予測結果、予測値と実測値の比較およびその信頼性を今

後作成する SIAR の添付書類 (Annex) に記載することとする。ICCA イニシアティブの場合は、スポンサー国が内容についてレビューする。Annex は SIAR とともに SIAM 出席者に配布されるが、内容については CDG 上でのみ討議する。SIAM 後に OECD 事務局に提出された Annex は、他の初期評価文書と同様に CDG 上に掲載されるが UNEP からは出版されない。50 物質以上の (Q) SAR 予測が集積されたのち、HPV プログラムのマニュアル改定のために専門家によるワークショップを行う。) )

第 21 回 SIAM で OECD 事務局が報告した (Q) SAR の試験的使用プロジェクトについて、その方針は合意されたものの、プロジェクトの進め方に次のようないくつかの変更点が要求された。

- ・このプロジェクトは (Q) SAR の検証に焦点をあてるのではなく、「learning by doing」の精神で行う。
- ・このプロジェクトには、OECD 加盟各国および産業界の有志が参加できる。
- ・このプロジェクトが、現在作成中の HPV プログラムマニュアルのガイダンスとの整合性を保つために (Q) SAR の *ad hoc* グループと討議する。また、プロジェクトを通じて得られた経験についても *ad hoc* グループと討議する。
- ・(Q) SAR モデルの検証には、既に SIAM で合意された化学物質の使用も可能である。
- ・このプロジェクトを始める前に (Q) SAR 使用についての演習会を設ける必要がある。

#### 7) CDG 上での初期評価文書採択について

OECD 事務局は、初期評価文書の結論および勧告の審議を対面会議ではなく CDG 上で行う案を紹介した。新しい審議方法では、スポンサー国は年間を通じて初期評価文書を CDG に掲載でき、2 回の「コメント提出・コメント対応」を経て、初期評価文書の最終版を作成する。SIAM に先立ち最終版の初期評価文書が CDG 上に掲載され、初期評価文書の一覧が SIAM の会議資料となるが、未解決の問題がない限り SIAM で内容を審議することはない。

新しい審議方法について日本は、従来と同質の評価水準を保つことが出来るか疑問であるとし、国際的な評価文書として成立するために何らかの指標 (評価国数、コメント数等) を設け、対面会議と同量・同等の評価を保証すべきであるとした。また、日本は SIAM のように年 2 回程度にスケジュールが絞られるならば、CDG 上での評価スキームを受け入れる可能性があるとした。第 21 回 SIAM で CDG 上で審議する方針が合意されたが、加盟各国は次の SIAM の準備に忙しい時にレビューをしなければならないことを懸念した。また、CDG 上の審議で解決されない問題が残った場合は、SIAM で審議するよう要求した。第 21 回 SIAM は初期評価文書の CDG 上での採択について、いくつかの化学物質で試してみることが合意され、OECD 事務局は SIAM の前に CDG 上で有志を募ることになった。

#### おわりに

第 21 回 SIAM では、41 物質の初期評価文書について審議され、日本が提出した 2 物質を含む 36 物質の初期評価結果および評価結果に基づく措置に関する勧告が合意された。勧告の判定については前回の会議に引き続き、環境影響またはヒト健康影響に対する有害性が認められ、かつ暴露情報が不足している、または高暴露が予測される物質については FW と結論される傾向にあった。一方、環境影響またはヒト健康影響に対する有害性の低い物質、或いは有害性が認められる物質でも低暴露が予測される物質 (ヒト健康影響) または速やかに生分解される物質



(環境影響)などは、LP と結論される傾向にあった。今回の会議では、IPCS の CICAD を SIAR として使用することに合意が得られ、HPV 点検プログラムで日本がスポンサーになっている物質 (Resorcinol) の CICAD が SIAR として受け入れられた。また、(Q) SAR の行政レベルでの実用化に向け、HPV プログラムにおける (Q) SAR の試験的使用プロジェクトについて、その具体的な内容が報告された。

参照資料：

- ・ IPCS (2002) IPCS Risk Assessment Steering Group January 31-February 1, 2002  
<http://www.who.int/ipcs/publications/rasg/en/index.html>
- ・ IPCS (2003) IPCS Risk Assessment Steering Group Meeting in Geneva, Switzerland, on January 9-10, 2003 <http://www.who.int/ipcs/publications/rasg/en/index.html>
- ・ IPCS (2004) IPCS Risk Assessment Steering Group Meeting in Beijing, China, 18-19 February 1, 2004 <http://www.who.int/ipcs/publications/rasg/en/index.html>
- ・ IPCS (2006) "Rules of Thumb" for Helping to Avoid Duplicative Activity between IPCS and OECD Assessment Programmes. [http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/rules\\_of\\_thumb.pdf](http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/rules_of_thumb.pdf)
- ・ OECD (2005a) Summary Record of the Twenty-First SIDS Initial Assessment Meeting (SIAM 21) (ENV/JM/EXCH/SIAM/M(2005)2)
- ・ OECD (2005b) OECD integrated HPV database. <http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>
- ・ OECD(2005c) Screening Information Data Sets (SIDS) for High Production Volume Chemicals in IUCLID format [http://www.oecd.org/document/55/0,2340,en\\_2649\\_34379\\_31743223\\_1\\_1\\_1\\_37465,00.html](http://www.oecd.org/document/55/0,2340,en_2649_34379_31743223_1_1_1_37465,00.html)
- ・ OECD (2005) Manual for investigation of HPV chemicals OECD Secretariat, September 2004 [http://www.oecd.org/document/7/0,2340,en\\_2649\\_34379\\_1947463\\_1\\_1\\_1\\_1,00.html](http://www.oecd.org/document/7/0,2340,en_2649_34379_1947463_1_1_1_1,00.html)
- ・ UNEP (2005) Chemicals Screening information dataset (SIDS) for high volume chemicals. <http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDsids/sidspub.html>
- ・ 高橋美加, 平田睦子, 松本真理子, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 長谷川隆一, 江馬 眞 (2004) : OECD 化学物質対策の動向 (第 5 報) . 国立医薬品食品衛生研究所報告, 122, 37-42.
- ・ 高橋美加・平田睦子・松本真理子・広瀬明彦・鎌田栄一・長谷川隆一・江馬 眞 (2005a) : OECD 化学物質対策の動向 (第 6 報) . 化学生物総合管理, 1-1, 46-55.
- ・ 高橋美加, 平田睦子, 松本真理子, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 長谷川隆一, 江馬 眞 (2005b) : OECD 化学物質対策の動向 (第 7 報) . 国立医薬品食品衛生研究所報告, 123, 46-52.
- ・ 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞 (2006a) : OECD 化学物質対策の動向 (第 8 報) . 化学生物総合管理, 2-1, 147-162.
- ・ 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞 (2006b) : OECD 化学物質対策の動向 (第 9 報) . 化学生物総合管理, 2-1, 163-175.
- ・ 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞 (2006c) : OECD 化学物質対策の動向 (第 10 報) . 化学生物総合管理 (投稿中)
- ・ 長谷川隆一, 中館正弘, 黒川雄二 (1999a) : OECD 化学物質対策の動向. J. Toxicol. Sci., 24, app. 11-19.

## 第 21 回初期評価会議概要

- ・ 長谷川隆一, 鎌田栄一, 広瀬明彦, 菅野誠一郎, 福間康之臣, 高月峰夫, 中館正弘, 黒川雄二 (1999b) : OECD 化学物質対策の動向 (第 2 報) . J. Toxicol. Sci., 24, app. 85-92.
- ・ 長谷川隆一, 小泉睦子, 鎌田栄一, 広瀬明彦, 菅野誠一郎, 高月峰夫, 黒川雄二 (2000) : OECD 化学物質対策の動向 (第 3 報) . J. Toxicol. Sci., 25, app. 83-96.
- ・ 長谷川隆一, 小泉睦子, 広瀬明彦, 菅原尚司, 黒川雄二 (2001) : OECD 化学物質対策の動向 (第 4 報) . J. Toxicol. Sci., 26, app. 35-41.
- ・ 松本真理子, 田中里依, 川原和三, 菅谷芳雄, 江馬 眞 (2005a) : OECD 高生産量化学物質点検プログラム : 第 19 回初期評価会議概要. 化学生物総合管理, 1-2, 280-288.
- ・ 松本真理子, 鈴木理子, 川原和三, 菅谷芳雄, 江馬 眞 (2005b) : OECD 高生産量化学物質点検プログラム : 第 20 回初期評価会議概要. 化学生物総合管理, 1-3, 445-453.

付表 1 第 21 回 SIAM で審議された化学物質と合意結果

CAS No	化学物質名または物質カテゴリ名	スポンサー	勧告	
			ヒト健康	環境
71-43-2	Benzene	DE:eu	FW	FW
100-74-3	Morpholine, 4-ethyl	JP	FW	LP
95-63-6	C9 Aromatic Hydrocarbon Solvents	US/ICCA	LP	FW
108-67-8				
25550-14-5				
64742-95-6				
106-49-0	Aniline, 4-methyl	DE/ICCA	LP	LP
110-62-3	Pentanal	US/ICCA	LP	LP
1333-86-4	Carbon Black	SK+BE/ICCA	FW	LP
12070-12-1	Tungsten carbide	DE/ICCA	FW	LP
1633-05-2	Strontium carbonate	KO/ICCA	-	-
7440-66-6	Zinc metal and salts	NL:eu	FW	FW
1314-13-2				
557-05-1				
7646-85-7				
7733-02-0				
7779-90-0				
7758-89-6	Copper monochloride	KO	LP	FW
107-18-6	2-Propen-1-ol	JP/ICCA	FW	FW
108-11-2	2-Pentanol, 4-methyl	US/ICCA	LP	LP
79-50-5	2(3H)-Furanone, dihydro-3-hydroxy-4,4-dimethyl	CH	LP	LP
280-57-9	Bicyclo[2.2.2]octane, 1,4-diaza-	US/ICCA	LP	LP
111-36-4	Butane, 1-isocyanato	DE/ICCA	FW	LP
994-05-8	Tert-Amyl methyl ether	FIN:eu	LP	FW
16090-02-1	Fluorescent brightener FWA-1	DE/ICCA	LP	FW
56776-30-8				
4253-34-3	Triacetatoxysilane, methyl	US/ICCA	LP	LP
17689-77-9	Triacetatoxysilane, ethyl	US/ICCA	LP	LP
1663-39-4	Tert-Butyl acrylate	US/ICCA	LP	LP
1300-72-7	Hydrotropes	AUS/ICCA	LP	LP
12068-03-0				
26447-10-9				
28348-53-0				
32073-22-6				
37475-88-0				

111-90-0	Diethylene Glycol Ethers	US/ICCA	LP	LP
112-15-2				
6881-94-3				
124-17-4				
112-59-4				
26523-78-4	Phenol, nonyl-, phosphite	FR:eu	-	-

FW = The substance is a candidate for further work. (追加の調査研究作業が必要)

LP = The substance is currently of low priority for further work. (現状では追加作業の必要なし)

ICCA は国際化学工業協会協議会による原案提出を示す。

eu は欧州連合でのリスク評価文書を基にしたことを意味する。

略号はAUS：オーストラリア、BE：ベルギー、CH：スイス、DE：ドイツ、FIN：フィンランド、FR：フランス、JP：日本、KO：韓国、NL：オランダ、SK：スロバキア共和国、US：米国である。

付表 2 OECD HPV 点検プログラムと IPCS CICAD プログラムで  
重複している化学物質

CAS 番号	化学物質名	OECD HPV		CICAD
		SIAM	スポンサー	
50-00-0	Formaldehyde	SIAM 14	DE/ICCA	40
65-85-0	Benzoic acid	SIAM 13	NL/ICCA	26
67-66-3	Chloroform	情報収集・レビュー	FR+CA: eu	58
68-12-2	Formamide, N,N-dimethyl-	SIAM 13	DE/ICCA	30, 31
74-87-3	Methane, chloro-	SIAM 15	US/ICCA	28
75-35-4	Ethene, 1,1-dichloro-	情報収集・レビュー	US/ICCA	51
75-86-5	Propanenitrile, 2-hydroxy-2-methyl-	SIAM 2	UK	61
79-34-5	Ethane, 1,1,2,2-tetrachloro-	SIAM 13・15	FR/ICCA	3, 30
80-62-6	Methacrylate, methyl-	SIAM 7・11	DE:eu	4, 39
85-44-9	1,3-Isobenzofurandione	SIAM 20	DE/ICCA	2006 年出版予定
85-68-7	Butyl benzyl phthalate	SIAM 7 (不合意)	NO:eu	17
95-53-4	Aniline, 2-methyl-	SIAM 19	DE/ICCA	7
96-18-4	Propane, 1,2,3-trichloro-	SIAM 18	US/ICCA	56
98-01-1	2-Furaldehyde	情報収集・レビュー	NL	21
98-82-8	Cumene	SIAM 5	SP+US:eu	18
100-37-8	Ethanol, 2-(diethylamino)-	SIAM 15	DE/ICCA	2000 年 1 月受付
100-51-6	Benzenemethanol	SIAM 13	NL/ICCA	26
101-68-8	Diphenylmethane diisocyanate (4,4'-M.D.I.)	SIAM 17	BE+US:eu	27
106-99-0	1,3-Butadiene	SIAM 4	UK:eu	30
107-02-8	Acrolein	SIAM 7・10	NL:eu	43
107-06-2	Ethane, 1,2-dichloro-	SIAM 14・15	DE/ICCA	1